UNTERSUCHUNGEN ZUR EIGNUNG VON KANINCHEN ALS MODELL ZUR TESTUNG SYSTEMISCH WIRKENDER AKARIZIDE UNTER LABORBEDINGUNGEN

Teresa Luisa Frossard

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0033

Aus dem Institut für Vergleichende Tropenmedizin
und Parasitologie der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. J.Boch

UNTERSUCHUNGEN ZUR EIGNUNG VON KANINCHEN ALS MODELL ZUR TESTUNG SYSTEMISCH WIRKENDER AKARIZIDE UNTER LABORBEDINGUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Teresa Luisa Frossard
aus
Belo Horizonte

München 1981

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. J. von Sandersleben

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. J. Boch

Korreferent: Prof. Dr. J. Meyer

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der Promotion: 24. Juli 1981

Meu Pai, Marco Aurelio e Hermann, em gratidão

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 1

II. Systemisch wirkende Insektizide bzw. Akarizide sowie Methoden zur Überprüfung ihrer Wirksamkeit insbesondere gegen Zecken (anhand der Literatur)..... 2

III. Eigene Untersuchungen..... 14

A. Material und Methoden..... 14

B. Ergebnisse..... 17

1. Vorversuch 17

2. Hauptversuche..... 19

a) Häutungsrate..... 19

b) Häutungsverlauf..... 22

c) Bewegungsfähigkeit und Guaninausscheidung..... 24

d) Abfallgewicht..... 26

e) Todesrate..... 26

IV. Besprechung der Ergebnisse..... 27

V. Zusammenfassung..... 32

Summary..... 33

Resumo..... 34

VI. Literaturverzeichnis..... 35

Lebenslauf

I. Einleitung

Seit 4 Jahrzehnten wird intensiv nach besseren Methoden zur Bekämpfung schädlicher Arthropoden gesucht. Dabei kommen in zunehmendem Maße synthetische Insektizide bzw. Akarizide der verschiedensten Zusammensetzungen zur Anwendung. Von diesen chemischen Substanzen werden eine sichere Wirkung auf die zu bekämpfenden Schädlinge, eine Unschädlichkeit für das zu schützende Tier, eine lange Wirkungsdauer, eine große Wirtschaftlichkeit in der Anwendung sowie ein optimales Rückstandsverhalten erwartet.

Da die Wirksamkeit verschiedener Insektizide bzw. Akarizide auf die einzelnen Lästlings- bzw. Ektoparasiten-Gruppen recht unterschiedlich sein kann, ist die Testung dieser Substanzen gegenüber vielen Spezies erforderlich. Es war das Ziel meiner Untersuchungen, ein geeignetes Modell zur Testung systemisch wirkender Akarizide gegen Lederzecken unter Laborbedingungen zu erarbeiten.

II. Systemisch wirkende Insektizide bzw. Akarizide sowie bisherige Methoden zur Überprüfung ihrer Wirksamkeit insbesondere gegen Zecken (anhand der Literatur)

Unter systemischer Wirkung versteht man die Eigenschaft eines Akarizids, nach oraler, parenteraler oder dermaler Verabreichung im Tier absorbiert zu werden, zu anderen Körperteilen zu gelangen und vorübergehend gespeichert schließlich auf blutsaugende Parasiten hemmend oder tötend zu wirken (STONES, 1961).
Insektizide bzw. Akarizide mit systemischer Wirkung sind neben anderen die chlorierten Kohlenwasserstoffe. Das schon 1874 synthetisierte DDT (Chlorphenotan) wurde erst im 2. Weltkrieg als Insektizid von hoher Wirksamkeit erkannt. Die fast wasserunlösliche, gut lipidlösliche Substanz wird vorwiegend gegen Flöhe, Läuse und Haarlinge angewandt (FRIMMER, 1969). Organische Chlorverbindungen sind Nervengifte; sie erzeugen an den Nervenmembranen in geringen Konzentrationen Übererregbarkeit, in höheren Dosen jedoch Lähmungen (FORTH, HENSCHLER und RUMMEL, 1980).
DDT ist ein typisches Kontaktgift, das durch die Haut oder den Darm der Warmblüter wenig absorbiert wird (FRIMMER, 1969). Es hatte aber bei oraler Applikation auf die Lederzecke Argas persicus des Huhnes eine gute Wirkung. Dosierungen von 1 bzw. 0,5 mg/kg KGW resultierten in Mortalitätsraten von 88,2 bzw. 40 % (MENON, GUPTA und BASU, 1951). Mit dem Hexachlorcyclohexan (HCH oder BHC) kam vor 25 Jahren ein zweites Präparat in den Handel, dem - in Konkurrenz oder gemischt mit dem DDT - bei weitem alle anderen synthetischen insektiziden Verbindungen nachstehen (HASSLINGER, 1971).
DE MEILLON (1946) untersuchte seine Wirkung u.a. auch gegen die Lederzecke Ornithodoros moubata an Kaninchen.

Die orale Behandlung der Tiere mit 50 mg/Tag Gammexan führte zum Tod bzw. einer Schädigung der Zecken. KNIPLING und Mitarb. (1948) ließen Larven und Nymphen von Amblyomma americanum auf Kaninchen saugen, die eine halbe Stunde vorher 25 mg/kg KGW gammabenzene-hexachloride entweder in Gelatinekapseln mit der Magenschlundsonde oder als Lösung durch Injektion erhalten hatten. Es war keine Wirkung festzustellen. ROULSTON (1956) testete 9 chlorierte Kohlenwasserstoffe gegen Boophilus microplus an Rindern und konnte eine zufriedenstellende Wirkung von Lindane, Dieldrin und Aldrin bei subkutaner Applikation von 25 mg/kg KGW nachweisen. Die Resistenzentwicklung der zu bekämpfenden Arthropoden, die Umweltkontamination sowie das Risiko einer chronischen Toxizität haben die Anwendung dieser an sich einfach zu handhabenden und billigen Mittel als zu risikoreich erscheinen lassen, so daß sie in einigen Ländern teilweise verboten wurden (HAMEL, 1980).

Die Einführung von Insektiziden auf Phosphorsäureester-Basis in der Landwirtschaft erbrachte entscheidende Verbesserungen, da unerwünschte Nebenwirkungen kaum auftraten, in relativ geringen Dosen eine befriedigende Wirkung gewährleistet war und die Rückstände gering sind. Die meisten Präparate aus dieser Gruppe sind allgemein durch eine relativ niedrige Säugetiertoxizität gekennzeichnet. Die Wirkung erklärt sich aus der übermäßigen Anhäufung von natürlich freigesetztem Acetylcholin aus cholinergen Rezeptoren (Inhibitoren der Acetylcholinesterase). Bei voller insektizider Wirkung besteht nur eine sehr geringe Warmblütertoxizität. Außerdem werden sie generell schnell metabolisiert und aus dem Organismus rasch ausgeschieden (HAMEL, 1980; FORTH, HENSCHLER, und RUMMEL, 1980). Da diese Verbindungen hauptsächlich über den Urin ausgeschieden werden, forderten BUSHLAND, RADELEFF und DRUMMOND (1963) eine Karenzzeit von 60 Ta-

gen. Nach KHAN (1969) wirken allerdings nicht alle Organophosphat-Insektizide systemisch.
ADKINS, SOWELL und ARANT (1955) überprüften die systemische Wirksamkeit von 13 Chemikalien (teilweise Versuchspräparate) auf Amblyomma americanum. Eine 100%ige Mortalität für die Zecken bewirkten lediglich Bayer L13/59 (200 mg/kg KGW), Bayer 18/179 (130 mg/kg KGW), Bayer 21/116 (95 mg/kg KGW) und Hexamethylphosphoramide (1300 mg/kg KGW). BRADY, DOROUGH und ARTHUR (1960) untersuchten 15 verschiedene Organophosphate bezüglich ihrer selektiven Toxizität gegenüber Amblyomma maculatum. Die Präparate wurden Kaninchen oral verabreicht, auf die 2 Tage zuvor jeweils 25 Nymphen angesetzt worden waren. Die prozentuale Mortalität wurde anhand der auf dem Wirt gestorbenen Zecken ermittelt, wobei 5 der Mittel eine Mortalität zwischen 14 und 100 % bewirkten.
VICKERY und ARTHUR (1960) haben mit Co-Ral und Potasan, 2 systemisch wirkenden Insektiziden der Phosphorsäureestergruppe, keine Wirkung auf Amblyomma maculatum erzielt, gleichgültig ob sie die Präparate oral, s.c. oder äußerlich auf die Haut der Kaninchen applizierten.
Von 18 getesteten Phosphorsäureestern konnten FLYNN und EDEN (1960) lediglich für 3 der systemisch wirkenden Präparate einen nennenswerten Abtötungseffekt von 73 bis 92 % auf Amblyomma maculatum nachweisen. Als Wirtstiere dienten Kaninchen, die das Medikament in einer einmaligen Dosis oral verabreicht bekamen.
HARVEY und BRETHOUR (1961) untersuchten die Wirksamkeit der systemisch wirkenden Insektizide Ruelene und Ronnel gegenüber der bei Rindern vorkommenden Ohrzecke Otobius megnini. Ruelene wurde mit der Pour-on Methode in 25 % Emulsion auf den Kopf und die Ohren der Tiere appliziert, Ronnel in einer Dosierung von 40 mg/kg KGW an 4 aufeinander folgenden Tagen dem Kraftfutter beigemischt. Beide Präparate zeigten keine Wirkung auf die Zecken.

VICE und LAWRENCE (1961) konnten an Hunden, die einen starken Rhipicephalus sanguineus- und Floh-Befall aufwiesen, das Präparat Ronnel testen. Bei einer oralen Dosierung von 20 mg/kg KGW/Tag waren binnen 48 Stunden Zecken und Flöhe abgefallen. Die Autoren bekamen auch Wohnungen, die von Zeckenstadien verseucht waren, frei, wenn die Hunde täglich behandelt wurden. Die Autoren empfehlen eine tägliche Behandlung mit 20 mg/kg KGW oder eine 2-malige Applikation von 100 mg/kg KGW Ronnel wöchentlich. Um Erbrechen der Hunde zu vermeiden, wurde das Präparat mit den Mahlzeiten verabreicht. Während Flöhe 100%ig beseitigt wurden, fanden sich gelegentlich noch Zecken in den Gehörgängen. DRUMMOND (1961) zählte in seiner Arbeit 6 systemisch wirkende Organophosphate auf, die Amblyomma americanum zu 100 % sowie andere 4, welche die Zecken zu 50-75 % abtöteten. Die Ergebnisse wurden in standardisierten Versuchen an Meerschweinchen gewonnen.

SMITH und GOULDING (1968) testeten Ruelene oral an 3 mit Dermacentor andersoni besetzten weiblichen Schafen in einer Dosierung von 121,5 mg/kg KGW. Zecken, die bis 3 Stunden nach der Applikation entfernt wurden, überstanden diese Dosierung, während Zecken nach 9 Stunden zu 80-100 % abstarben. Überlebende weibliche Zecken legten, nachdem sie Ruelene ausgesetzt waren, keine Eier, während die Kontrollgruppen mit der normalen Eiablage begannen, nachdem sie von den Schafen 8 Tage zuvor entfernt worden waren.

DRUMMOND und Mitarb. (1972) testeten die Insektizide Famphur (5 mg bzw. 2,5 mg/kg KGW/Tag), Fenthion (1,25 mg/kg KGW/Tag), Coumaphos (1,5 mg/kg KGW/Tag), Canfomate (3 mg/kg KGW/Tag), Imidan^{R} (1,5 mg/kg KGW/Tag) und Ronnel (7 mg/kg KGW/Tag) an den Zeckenarten Amblyomma americanum, Amblyomma maculatum und Dermacentor variabilis beim Rind. Eine ausreichende Wirkung konnten sie nur für Famphur feststellen.

In Feldversuchen testeten LOOMIS, NOORDERHAVEN und ROULSTON (1972) die Wirkung von 9 systemischen Insektiziden im Pour-on Verfahren an Rindern, die natürlich oder experimentell mit Boophilus microplus befallen waren. Mit Phosmet in einer Dosierung von 40 mg/kg KGW erreichten sie die größte Wirksamkeit (93 - 99 %). Chlorpyrifos in der Dosierung von 60 mg/kg KGW war zwar sehr toxisch gegen die Zecken (99 %ige Mortalität), verursachte aber bei den Rindern Haarausfall und Hautschäden.
KNAPP, CHRISTENSEN und WHITEKER (1977) probierten 20 % Fenthion (Tiguvon spot-on) in der Dosierung von 8,8 mg/kg KGW gegen Haematopinus suis an natürlich infizierten Schweinen. Die Behandlung führte zu einer 100%igen Abtötung von Haematopinus suis.

Die Carbamate provozieren ebenfalls eine Acetylcholinesterase-Hemmung (FORTH, HENSCHLER, RUMMEL, 1980). Sevin wurde von KRAEMER und FURMAN (1959) als systemisch wirkendes Insektizid gegen Ornithonyssus sylviarum (Nordische Vogelmilbe) geprüft. Weiße Leghornhennen erhielten 5 Tage lang 150 mg/kg KGW oral über das Futter. Die Tiere waren 3 Tage später frei von den Parasiten und blieben dies ca. 10 Tage. Danach traten Reinfestationen auf. DRUMMOND (1961) testete Sevin gegen Amblyomma americanum; Meerschweinchen bekamen das Präparat oral und s.c. appliziert und 48 Stunden vorher wurden 10 Zeckennymphen angesetzt. Bei oralen Gaben von 100 mg/kg KGW trat eine 100%ige Wirkung ein.

BURG und Mitarb. (1979) berichteten erstmals über Avermectine, ein makrozyklisches Lakton, das von Streptomyces avermitilis produziert wird. Die B_1-Fraktion wurde zuerst auf ihre anthelminthische Wirkung von EGERTON und Mitarb. (1979) getestet. OSTLIND, CIFELLI und LANG (1979) untersuchten das Avermectin auf seine insektizide Wirkung und fanden schon 0,1 mg/kg KGW gegen

Cuterella spp.bei Mäusen wirksam; dies ist auch die gegen Magen-Darm-Nematoden bei Rindern wirksame Dosis. BARTH und SUTHERLAND (1980) überprüften Ivermectin an Rindern mit natürlichem Psoroptes ovis- und Sarcoptes bovis-Befall. Sie applizierten einmal Dosen von 100, 200 und 400 µg/kg KGW. Dabei waren 200 µg gegen beide Milbenarten ausreichend. CENTURIER und BARTH (1980) untersuchten die Wirksamkeit des Präparates auf die Lederzecke Ornithodoros moubata sowie auf die Schildzecken Rhipicephalus appendiculatus und Amblyomma variegatum beim Rinde; sie applizierten 100, 200 und 400 µg/kg KGW an je 4 Rindern subkutan. Sie beobachteten eine deutliche Hemmung der Häutungsrate und des Häutungsverlaufes sowie eine Beeinträchtigung der Mobilität und der Guaninausscheidung bei Ornithodoros moubata bis zu 15, 21 und 27 Tagen nach der Behandlung. Die Nymphen von Rhipicephalus appendiculatus häuteten sich nur zu 11 %. Amblyomma variegatum-Adulte wurden an einem mit 400 µg/kg KGW und an 2 mit 100 µg/kg KGW behandelten Tieren angesetzt; nur ein einziges Zeckenweibchen saugte sich an einem mit 100 µg behandelten Rind voll, legte aber keine Eier. Schließlich überprüfte ERNST (1981) die Wirkung von 200 und 500 µg/kg KGW Ivermectin auf adulte Amblyomma variegatum, Hyalomma anatolicum excavatum und Rhipicephalus appendiculatus an Rindern. Eine 100%ige Wirkung trat bis 7 Tage nach der Behandlung, eine Schädigung für 14-21 Tage ein; hier waren die Abfallsquote geringer, die Eigen- und Gelegegewichte niedriger und die Saugdauer verlängert zu beobachten. Ein gewisser Reppelenteffekt hielt bei beiden Dosierungen bis zu 28 Tagen nach der Behandlung an.

Systemisch wirkende Akarizide werden in unterschiedlicher Weise appliziert. Oral kann den Tieren das Medikament als Flüssigkeit sowie in Form eines Bolus oder einer Kapsel eingegeben werden (DRUMMOND und Mitarb., 1977); der Vorteil dieser Applikation ist die schnelle

Resorption. Die Verabreichung über das Futter erleichtert zwar die Eingabe, jedoch besteht vielfach die Gefahr einer Über- oder Unterdosierung. Erstere kann zur Vergiftung führen, bei letzterer bleibt die gewünschte Wirkung aus (KHAN, 1969). Eine parenterale Verabreichung erfolgt meist nur bei experimentellen Infektionen (KHAN, 1969). Dermal hat sich die Spot-on Methode bewährt. Hier wird eine kleine Menge Insektizid auf einen Fleck (spot) des Tierkörpers appliziert (DRUMMOND und Mitarb., 1977). Die Mittel müssen fettlöslich und besonders dazu geeignet sein, durch die Haut genügend resorbiert zu werden (NEUHAUSER, 1973). Nach STENDEL (1961) dringt bei dieser Anwendung der Wirkstoff schnell bis auf die Haut der Tiere und bleibt dort haften; so kann er in die Haut eindringen und seine systemische Wirkung entfalten. Ein Abtropfen vom Tier würde Dosierung und Wirksamkeit beeinträchtigen.

Über verschiedene bereits angewandte Untersuchungsverfahren zur Überprüfung von systemisch wirkenden Insektiziden bzw. Akariziden soll nun ein Überblick gegeben werden. Bereits 1951 waren systemische Wirkungen an Hühnern untersucht worden. DDT, BHC, Pyrethrum und Derris Root Powder wurden mit Wasser gemischt und in verschiedenen Dosierungen 8 Monate alten Hennen (Weiße Leghorn) oral verabreicht; diese waren fixiert und in hohen Glasgefäßen mit einer bekannten Anzahl von Argas persicus gehalten. Am nächsten Morgen wurden die vollgesogenen Zekken entfernt, gezählt und nach 2 Tagen die Mortalitätsquote gegenüber einer gleich großen Kontrollgruppe bestimmt (MENON, GUPTA und BASU, 1951).
GOTHE und GUIZEN (1979) haben ein in vivo-Testmodell zur Bewertung des "detaching"-Potentials von Kontaktinsektiziden bei Hühnern entwickelt, das sich auch bei systemisch wirkenden Insektiziden anwenden läßt. Die Infestation der Versuchstiere erfolgte mit jeweils 100-150 Larven von Argas (Persicargas) walkerae, indem diese

innerhalb einer durch einen 4 mm dicken Gummiwulst abgeschlossenen und 2 cm breiten Stelle an der linken Seitenbrust angebracht wurden. Der Gummiwulst wurde zur Vermeidung einer unkontrollierten Ausbreitung der Infestation mit einem Mehlbrei an der Haut der Tiere fixiert und mit Gazematerial nach außen verschlossen. Bis zum Festsaugen der Larven hielt man die Hühner auf einem Drahtgitter, das in eine mit Wasser gefüllte Wanne gestellt war. 6 Stunden später hatten sich die Zeckenlarven festgesaugt; nach Entfernen des Gummiwulstes wurden die Hühner einzeln in Käfige gesetzt. Am 4. Tag der Infestation erfolgte die quantitative Bestimmung der Larven; anschließend wurden die Tiere behandelt.

DRUMMOND (1958, 1961, 1970) führte sehr viele "screening tests" mit Meerschweinchen durch, um die systemische Wirksamkeit von Insektiziden gegen Amblyomma americanum zu prüfen. Bei dieser standardisierten Methode wurden Meerschweinchen ventral im Bereich zwischen Vorder- und Hinterbeinen sorgfältig geschoren und ihnen ein Plastikbehälter (1,8 cm hoch und 2,5 cm im Durchmesser) darauf mit Branding Cement^{R} aufgeklebt. Nach 3-5 Stunden wurden 10 Nymphen von Amblyomma americanum in die Kapsel gegeben, der Deckel aufgeschraubt und 24 Stunden später die Zecken insbesondere auf ihr Festsaugen kontrolliert. 48 Stunden nach dem Ansetzen der Zecken wurde das Insektizid gewöhnlich 5%ig in Tween-20 gelöst und in einer Dosierung von 100 mg/kg KGW einem Meerschweinchen oral bzw. subkutan verabreicht. Die Nymphen hörten im allgemeinen 3 Tage nach der Behandlung mit dem Saugen auf und wurden dann bei 27°C und 80% relativer Luftfeuchte mindestens 1 Monat gehalten. Um den Einfluß des Insektizids auf das Saugen der Zecken festzustellen, wird die Zahl der festgesogenen Nymphen kurz nach Behandlung mit der Anzahl der endgültig vollgesogenen verglichen. Die Wirkung auf die Häutung wird ermittelt, indem man die Anzahl der aus den vollgesogenen Nymphen hervorgehenden Adulten mit derjenigen der vollgesogenen Kontrollen vergleicht.

ADKINS, SOWELL und ARANT (1955) überprüften die systemische Wirksamkeit von 13 Chemikalien auf Nymphen von Amblyomma americanum an Kaninchen, indem sie diese mit der Magensonde verabreichten. 4-5 Tage nach dem Ansetzen der Nymphen bzw. 2-3 Tage nach der Applikation lösten sich die noch lebenden vollgesogenen Zecken. Die erste Mortalitätszählung aller Gruppen wurde nach Abfallen der Zecken von den unbehandelten Kontrolltieren, die endgültige erst nach Häutung aller Kontrollzecken durchgeführt.

ADKINS und ARANT (1957) untersuchten die toxische Wirkung von Dipterex (Trichorphon) auf Amblyomma maculatum. Dazu wurden 26 Kaninchen oral und mit einer Magensonde (Bardam 12 Fr., gekrümmter Urinkatheter), das Mittel in wässriger Lösung in den Dosierungen von 0,25,50,70 und 100 mg/kg KGW verabreicht. Die Kontrolldosen wurden 2 mal, die anderen 6 mal wiederholt. Zum Füttern der Zecken erhielten die Kaninchen auf den geschorenen Rücken Behälter befestigt, in welchen 40 bis 60 Zeckennymphen 2 Tage vor Beginn der Behandlung gegeben wurden. 24 Stunden nach Insektizidgabe erfolgte die Zählung der toten und lebenden Zecken; dies wurde wiederholt, nachdem die lebenden Zecken vollgesogen und abgefallen waren. Diese letztere Zählung wurde statistisch ausgewertet. Die Mortalität der Zecken erstreckte sich von 25 % bei Kaninchen mit 25 mg und bis zu 100 % mit 100 mg/kg KGW. Die LD_{50} wurde mit 36 mg/kg KGW des Kaninchens errechnet.

FLYNN und EDEN (1958) testeten 5 systemische Akarizide bezüglich ihres Einflusses auf Amblyomma maculatum. 7-100 Nymphen wurden 2 Tage vor der Akarizidgabe pro Kaninchen angesetzt; 4-5 Tage danach waren die vollgesogenen Zecken abgefallen: sie wurden bei 27°C weiterhin gehalten. Als Kriterium diente die Mortalität der Zecken sowohl 24 Stunden nach der Medikamentverabreichung als auch nach Häutung aller Kontrollzecken. Auch DOROUGH und ARTHUR (1961) untersuchten die Wirkung mehrerer Insektizide auf diese Zeckenart an Kaninchen. Die Wirksamkeit jeder

Testsubstanz wurde anhand der prozentualen Mortalität der auf dem Blutspender absterbenden Zecken bestimmt. Die Medikamente waren in 2 ml Xylene und 1 ml Triton X-100 gelöst mit einer 5 ml Spritze ohne Nadel auf dem geschorenen Rücken der Kaninchen aufgebracht worden; ein Halskragen verhinderte das Ablecken des Medikamentes durch das Tier.

CLIFFORD (1966) testete die insektizide Wirkung von Ronnel an Läusen (Polyplax serrata) auf Mäusen. Den neugeborenen Tieren wurden die Hinterbeine amputiert, um so die Fellpflege zu unterbinden, was den Läusebefall stark begünstigte. Es wurde als Standarddosierung 110 mg/kg KGW Ronnel in Tablettenform zerrieben, in Erdnußöl gelöst und den Mäusen in Mengen von 0,5 ml oral mit einer Knopfkanüle verabreicht. Eine Wirksamkeit gegen Läuse bestand nur dann, wenn die Mäuse täglich 221 mg/kg KGW erhielten. Das Medikament war für die Spendertiere in dieser Dosierung nicht toxisch. Der Autor hält diese Versuchsanwendung für die Testung anderer systemisch wirkender Insektizide für geeignet.
SMITH und GOULDING (1968) haben die Wirkung von Ruelene^{R} auf Dermacentor andersoni untersucht. Dazu erhielten 3 weibliche Schafe im Alter von 8-10 Monaten oral mit Gelatinekapseln Ruelene^{R} in einer Dosierung von 12,5 mg/kg KGW. In einem 4 cm im Durchmesser großen, nahtlosen Teflon-Käfig wurden 100 Zecken (60 ♀ und 40 ♂) jeweils 48 Stunden vor Verabreichung des Medikamentes auf dem Rücken der Schafe angesetzt. Zu bestimmten Zeiten vor und nach der Ruelene-Gabe wurden 5 Zecken (3 ♀ und 2 ♂) aus dem Käfig entnommen und gewogen. Als Kriterium für die Wirksamkeit von Ruelene^{R} dienten die Mortalitätsrate und die Eiablage der überlebenden Weibchen.
SMITH und GOULDING (1970) verabreichten die Phosphorsäureester Cythioate, Famphur und Fenthion oral, i.v. und subk. in verschiedenen Dosierungen an 101 weibliche

Kaninchen, die mit Dermacentor andersoni befallen waren. Als Parameter wurde die Cholinesteraseaktivität im Blutplasma und in den Erythrozyten der Kaninchen und die der Zecken zu unterschiedlichen Zeiten vor und nach der Applikation gemessen. Die orale und subkutane Verabreichung waren wirksamer als die i.v., weil die Anflutung und der Abbau des Insektizides langsamer erfolgten und dadurch der Effekt auf die Parasiten länger anhielt.

DRUMMOND und Mitarb. (1972) testeten 6 systemisch wirkende Insektizide an Amblyomma americanum, Amblyomma maculatum und Dermacentor variabilis am Rinde. Die Tiere erhielten die Präparate mit dem Futter verabreicht. 2-23 Tage danach wurden 200 ungesogene Nymphen und 15 Paar Adulte jeder Zeckenart pro Rind in separaten Stoffsäckchen angesetzt. Solange Zecken saugten, erhielten die Rinder medikamentiertes Futter. Waren die Nymphen vollgesogen und abgefallen, wurden sie gezählt und im Brutschrank bei 12-stündiger Beleuchtung und 27°C sowie bei 12 Stunden Dunkelheit und 21°C bei hoher relativer Luftfeuchte einige Wochen gehalten. Als Maßstab für die Akarizidwirksamkeit diente die Zahl der sich an behandelten Rindern vollgesogenen und häutenden Nymphen im Vergleich zu Nymphen von unbehandelten Rindern. Die vollgesogenen Weibchen wurden gezählt, individuell gewogen und bei gleichen Bedingungen wie die Nymphen gehalten. Nach einem Monat wurden die Eier pro Weibchen gewogen und wieder einen Monat später der Prozentsatz der geschlüpften Eier abgeschätzt.
ERNST (1981), der Ivermectin an adulten Amblyomma variegatum, Hyalomma anatolicum excavatum und Rhipicephalus appendiculatus untersuchte, klebte 1 Tag vor dem Besatz der Rinder mit Zecken jedem Tier 3 Nylonbeutel auf den Rücken; sie hatten einen 4 cm breiten, aus festerem Stoff bestehenden Kleberand und wurden mit einem Gummiring verschlossen. Die Ansätze, bestehend aus 20 ♀ und 20 ♂,

erfolgten am -1., 0., 1., 14. und 21. Tag nach der Behandlung. Als Parameter verwendete er die Anzahl der lebenden und toten Zecken 3 Tage nach dem Ansatz, Gewicht, Abfalltag und Saugdauer der täglich abgesammelten gesogenen Weibchen, das Gelegegewicht der Weibchen sowie Beginn und Dauer der Ovoposition.

III. Eigene Untersuchungen

A. Material und Methoden

Bei meinen Untersuchungen testete ich die Insektizide Cyflee, Tiguvon und Ivermectin auf ihre Wirksamkeit gegenüber Ornithodoros moubata an Kaninchen.

Cyflee - Cythioat (0,0-Dimentyl-thiophosphorsäure-O-sulfamoyl)-phenylester ist ein systemisch wirkender Phosphorsäureester, der schnell aus dem Magendarmtrakt resorbiert wird. Er ist als 1,5%ige ölige Lösung und in Tablettenform mit je 30 mg Wirkstoff auf dem Markt. Für meine Versuche verwendete ich die ölige Lösung. Die LD_{50} bei Kaninchen wird mit 2.500 mg/kg KGW angegeben.

Tiguvon - "spot on" - Fenthion (0,0-Dimethyl-O-3 Methye-4-methythiophenyl)-thionophosphorsäureester ist ebenfalls ein systemisch wirkendes Insektizid, das nach dem Aufgießen innerhalb kurzer Zeit durch die Haut resorbiert wird. Für Kleintiere ist das Mittel in 2 verschiedenen Konzentrationen im Handel (200mg/ml für Hunde, 100mg/ml für Katzen). Die LD_{50} für Kaninchen bei dermaler Applikation liegt bei 130-150 mg/kg KGW (Bayer AG/ Mitteilung). Die beiden Mittel beeinflussen den Stoffwechsel der Parasiten sowie in geringerem Maße denjenigen des Wirtstieres.

Ivermectin - (22,23-dehydroavermectin B_1) ist ein makrozyklisches Laktone-Derivat. Das Mittel ist noch nicht auf dem Markt und wurde als wässrige Lösung in einer Konzentration von 1 mg/ml angewandt.

Zur Testung der Wirksamkeit der drei Mittel dienten ungesogene II.Nymphen eines ostafrikanischen Stammes von Ornithodoros moubata. Diese Lederzecke wird seit Jahren im Institut gezüchtet und während ihrer avertebraten Phase im Brutschrank bei 28°C und bei 50 % relativer Luftfeuchte in mit Wattestopfen verschlossenen Rollrand-

gläschen gehalten. Es wurden 45-60 Tage alte II.Nymphen für die jeweiligen Ansätze verwendet; dieses Alter hatte sich im Hinblick auf das Saugverhalten im Vorversuch als optimal erwiesen. Der von mir verwendete Stamm war nie zuvor mit Insektiziden in Berührung gekommen.
Die in Einzelkäfigen untergebrachten Kaninchen bekamen Altromin-Standard-Diät und Wasser ad libitum. Sie wurden nur zum Ansatz und zur Abnahme der Zecken herausgenommen. Die Kaninchen hatten vorher weder Kontakt mit Zecken noch mit Insektiziden. In Vorversuchen erprobte ich unterschiedliche Ansatzmethoden, um eine möglichst optimale Handhabung von Parasiten und deren Wirtstieren zu erreichen. Für die Versuche brachte ich an jeweils einem Ohr jedes Kaninchens eine Manschette aus Baumwollstoff an und befestigte sie mit Hilfe eines Klebebandes dicht am Ohransatz. In diese Manschette gab ich bei jedem Ansatz 25 II.Nymphen, nachdem ich die Ohrmuschel mit Viskose-Watte ausgestopft hatte. Die obere Öffnung der Manschetten verschloß ich mit einem Gummiring. Zusätzlich erhielten die Kaninchen einen Halskragen aus Leder, um zu vermeiden, daß sie die Zecken beim Saugen störten.
Nach 1 1/2 Stunden waren die Zecken vollgesogen und abgefallen. Ich öffnete die Manschetten, klopfte die Zekken heraus und verbrachte sie in Rollrandgläschen. Diese blieben die ersten 24 Stunden (während der Ausscheidung der Coxalflüssigkeit) außerhalb des Brutschrankes bei Zimmertemperatur stehen. Nach Entfernen der ungesogenen Zecken zählte und wog ich die gesogenen Exemplare und bewahrte sie im Brutschrank auf, während die ungesogenen für den weiteren Versuchsverlauf unberücksichtigt blieben.
In einem ersten Versuchsteil erhielten je 6 Kaninchen Cyflee oral mit Schlundsonde (Hundekatheter: o 2,6 mm und 50 cm lang) in Dosen von 3 bzw. 15 mg/kg KGW, 8 bzw. 20 mg/kg KGW Tigovon durch Aufguß (spot on) auf die Rükkenhaut und 100 bzw. 200 µg/kg KGW Ivermectin subkutan.

6 weitere Kaninchen dienten als Kontrollen. Da die Versuche nicht an allen 42 Tieren gleichzeitig durchgeführt werden konnten, nahm ich aus jeder Gruppe 1 Kaninchen, setzte bei diesem jeweils gleichzeitig Zecken an und wiederholte dieses Vorgehen 6 mal, um so zu vergleichbaren Ergebnissen zu gelangen.
Die ersten zwei Wiederholungen dienten als Vorversuch, um die Wirkungsdauer der 3 zu prüfenden Mittel festzustellen. Es wurde deshalb jeden 2. Tag (bis 32 Tage nach der Behandlung) ein Ansatz gemacht. Bei den übrigen 4 Wiederholungen beschränkte ich den Versuchszeitraum auf 10 Tage, da bereits nach 8 Tagen keine Wirkung mehr festzustellen war.
Der erste Zecken-Ansatz erfolgte einen Tag vor der Behandlung (Tag_{-1}); am Tag der Behandlung (Tag_0) wurden 3 Ansätze gemacht, und zwar zum Zeitpunkt der Behandlung sowie 4 und 8 Stunden danach. Weitere Zeckenansätze führte ich am 2., 4., 6. und 8. Tag durch.
Aufgrund der geringen bzw. ausbleibenden Wirksamkeit führte ich einen 2. Versuchsteil mit höheren Dosierungen durch. Dabei erhielten je 6 Kaninchen 20 mg/kg KGW Cyflee, 50 mg/kg KGW Tiguvon und 400 µg/kg KGW Ivermectin. 6 weitere Versuchstiere benutzte ich als Kontrollen. Die Ansätze der Zecken erfolgten dem ersten Versuchsteil entsprechend mit der Ausnahme, daß auch am Tag nach der Behandlung zusätzlich ein Zeckenansatz vorgenommen, jedoch dafür bei Cyflee und Tiguvon auf die Ansätze an dem Tag_8 und Tag_{10} p.a. verzichtet wurde.
Die Wirkung der untersuchten Mittel wurde kontrolliert durch tägliche Häutungskontrolle der Zecken bis 40 Tage nach dem Ansatz, Wiegen der Zecken 24 Stunden nach dem Saugen, Bestimmung der Bewegungsfähigkeit der Zecken, Bestimmung der Guaninausscheidung nach 4 bzw. 7 Tagen sowie durch Feststellung der Todesrate.

B. Ergebnisse

1. Vorversuch

Der Vorversuch sollte einen gewissen Überblick darüber bringen, wie lange die Wirkung der applizierten Präparate anhält; deshalb wurden Lederzecken noch relativ lange nach der Applikation angesetzt (bis zum 32. Tag). Für die Beurteilung dieses Vorversuches verwendete ich die Häutungsrate; allerdings variierte diese auch bei den nicht behandelten Kontrolltieren relativ stark. Lediglich bei Ivermectin war eine deutliche Hemmung der Häutung gegeben; anschließend vertrockneten die Zecken und starben ab. Mit der Dosierung 100 µg/kg KGW war 4 und 8 Stunden nach Behandlung die Hemmung 100 %, am 4. Tag nach der Behandlung (Abb.1) jedoch völlig verschwunden.

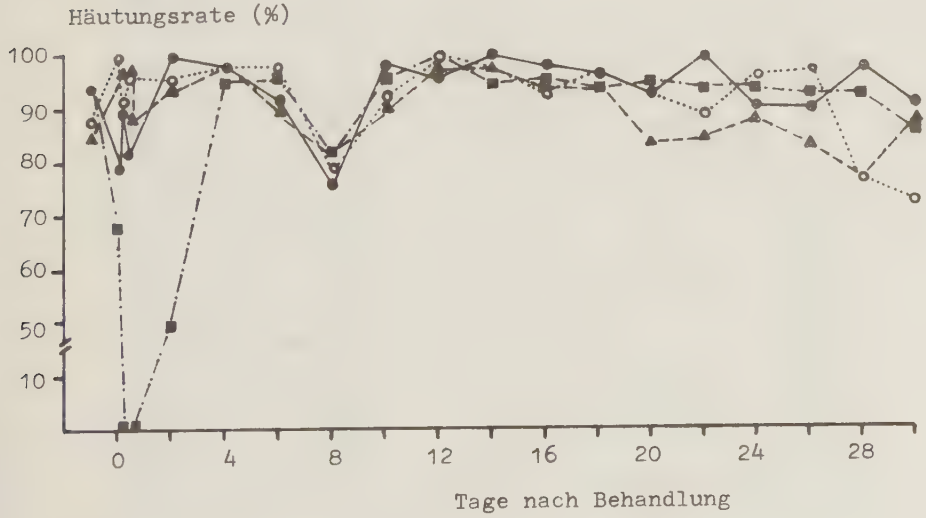

Abb.1: Häutungsrate von Ornithodoros moubata II.Nymphen in % nach Behandlung mit
Ivermectin (s.c., 100 µg/kg KGW ■·—·—■),
Tiguvon (dermal, 8 mg/kg KGW o·····o),
Cyflee (oral, 3 mg/kg KGW ▲———▲),
im Vergleich mit unbehandelten Kontrollen (●———●).

Präparat	Applikation	Dosierung mg/kg KGW	Häutungsrate (%) vom 1. Tag vor bis 32. Tag nach Behandlung										
			-1	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32
Ivermectin	subkutan	0,2	100	88	0	37	94	95	98	100	90	97	70
Tiguvon	dermal	20	93	80	96	98	100	100	92	100	91	100	76
Cyflee	oral	15	98	87	90	100	89	95	98	88	100	88	64
Kontrolle	----	---	94	79	100	98	76	96	98	93	90	98	100

Tab.1: Häutungsrate von Ornithodoros moubata II.Nymphen in % nach Behandlung mit Ivermectin, Tiguvon, Cyflee

Mit der Dosierung von 200 µg/kg KGW blieb die 100%ige Hemmung bis zum 2. Tag nach der Behandlung bestehen und verschwand am 8. Tag (Tab.1). Bei Cyflee in der Dosierung 3 bzw, 15 mg/kg KGW und bei 8 bzw. 20 mg/kg KGW Tiguvon konnte keine Wirkung auf die Zecken festgestellt werden. Daraufhin wurde die Versuchsdauer bei allen späteren Ansätzen auf 10 Tage beschränkt.

2. Hauptversuche

In den Hauptversuchen, die mit unterschiedlichen Dosierungen der 3 Präparate durchgeführt wurden, dienten die Häutungsrate, der Häutungsverlauf, die Bewegungsfähigkeit der Zecken und ihre Guaninausscheidung, das Abfallgewicht und die Todesrate als Parameter.

a. Häutungsrate

Bei den Ansätzen mit Tiguvon in den Dosierungen 8 bzw. 20 mg/kg KGW war keine Wirkung auf die Häutungsrate bis zum 8. Tag nach der Behandlung feststellbar. Dasselbe gilt für Cyflee bei den Dosierungen 3 bzw 15 mg/kg KGW. Die maximal aufgetretene absolute Abweichung von der Kontrolle lag bei 15%. Im übrigen schwankten die Häutungsraten geringfügig um die im Mittel bei 90% liegende Rate der Kontrollen (Tab.2).

Bei Ivermectin hingegen zeigte sich ein deutlicher Einfluß auf die Häutungsrate. Schon unmittelbar nach der Behandlung mit 100 bzw. 200 µg/kg KGW lag die Häutungsrate bei 67 bzw. 42% und fiel ab 4 Stunden nach Behandlung auf 0 ab (Tab.2). Ein Nachlassen der Wirkung setzte sich bei der Dosierung 100 µg/kg KGW am 2.Tag (Häutungsrate 33%) und bei der Dosierung 200 µg/kg KGW am 4. Tag (Häutungsrate 45%) ein. Als vollständig abgeklungen kann die Wirkung von 100 µg/kg KGW ab dem 6. Tag, von 200 µg/kg KGW ab dem 8. Tag bezeichnet werden.

Präparat	Applikation	Dosierung mg/kg KGW	Häutungsrate (%) vom 1.Tag vor bis 8. Tag nach Behandlung							
			-1	0	1/6	1/3	2	4	6	8
Ivermectin	subkutan	0,1	93	67	0	0	33	76	92	70
		0,2	99	42	0	0	0	45	71	78
Tiguvon	dermal	8	94	98	93	97	94	84	97	72
		20	98	78	98	96	90	91	98	87
Cyflee	oral	3	93	94	96	96	94	98	90	73
		15	97	88	95	90	88	90	89	76
Kontrolle	---	---	95	88	96	93	100	99	89	76

Tab. 2: Häutungsrate von Ornithodoros moubata II.Nymphen in % nach Behandlung infestierter Kaninchen mit unterschiedlichen Dosen Ivermectin, Tiguvon und Cyflee

Tiguvon bzw. Cyflee zeigten auch bei Dosierungen von 50 bzw. 20 mg/kg KGW keine Auswirkung auf die Häutungsrate; die aufgetretenen Werte bewegten sich im Bereich der Standardabweichungen der Kontrolle (Abb.2).

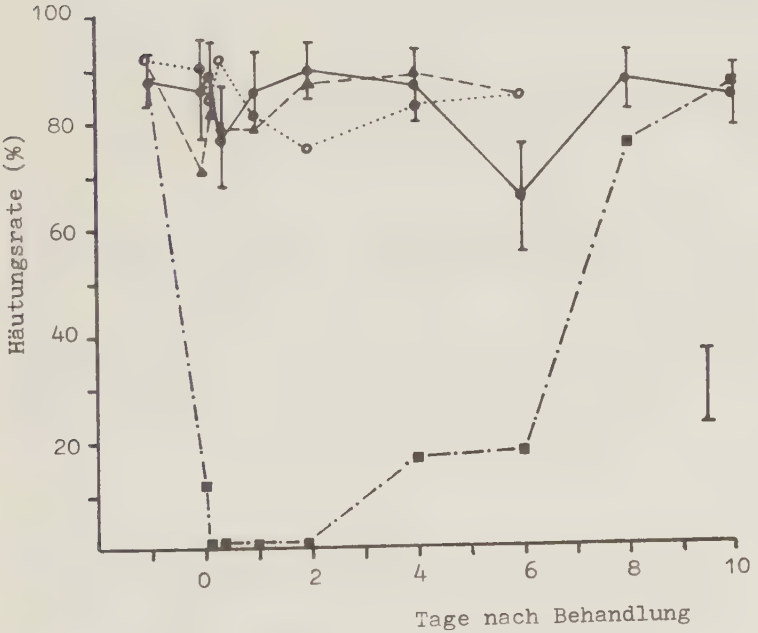

Abb.2: Häutungsrate von Ornithodoros moubata II.Nymphen in % nach Behandlung mit
Ivermectin (s.c., 400 µg/kg KGW ■-·-■),
Tiguvon (dermal, 50 mg/kg KGW o·····o),
Cyflee (oral, 20 mg/kg KGW ▲---▲), im
Vergleich mit unbehandelten Kontrollen (●——●)
(Mittelwerte aus 6 Wiederholungen mit Standardabweichungen der Kontrolle; mittl. Standardabweichung der Präparate separat)

Die Wirkung von 400 µg/kg KGW Ivermectin auf Nymphen, die zum Zeitpunkt der Behandlung (Tag_0) gefüttert wurden, war nach 4 Stunden bis zum 2. Tag 100 %. Die Häutungshemmung erwies sich noch stark am 4. Tag (12 %) und am 6. Tag (18 %). Am 8. Tag war die Häutungsrate schon fast normal; die Hemmung hörte am 10. Tag (87 %) völlig auf (Tab. 3).

Präparat	Häutungsrate (%) vom 1.Tag vor bis 10.Tag nach Behandlung									
	-1	0	1/6	1/3	1	2	4	6	8	10
Ivermectin 400 µg/kg	88 (6)	12 (6)	0	0	0	0	12 (8)	18 (7)	75 (9)	87 (5)
Kontrolle	88 (5)	86 (9)	89 (6)	77 (9)	86 (7)	90 (5)	87 (6)	66 (10)	88 (5)	85 (6)

Tab.3: Häutungsrate von Ornithodoros moubata II. Nymphen in % nach s.c. Behandlung mit Ivermectin in der Dosierung 400 µg/kg KGW im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen

(Mittelwerte aus 6 Wiederholungen; Standardabweichungen in Klammern)

b. Häutungsverlauf

Der Häutungsverlauf zeigt die zeitliche Entwicklung der Häutungsrate innerhalb eines Ansatzes. Jeder Ansatz wurde täglich über 40 Tage hinweg kontrolliert.

Da weder Tiguvon noch Cyflee bei den 3 verwendeten Dosierungen eine Auswirkung auf die Häutungsrate hatten, konnte auf eine statistische Auswertung des Häutungsverlaufes verzichtet werden.

Ivermectin dagegen zeigte bei sämtlichen Dosierungen eine ausgeprägte Wirkung auf den Häutungsverlauf. Verzögerungen desselben waren bereits zum Zeitpunkt der Behandlung zu erkennen, wobei ein Unterschied in den 3 Dosierungen deutlich wurde (Tab.4). 4 und 8 Stunden nach der Behandlung lag bereits bei der niedrigsten Dosierung eine vollständige Hemmung der Häutung vor; sie klang bereits am 2. Tag wieder ab, ab dem 6. Tag waren nur noch 400 µg/kg KGW wirksam (Tab.4). Ab dem 8. Tag stimmten die Prozentsätze mit denen der Kontrollen überein.

Dosierung µg/kg KGW	Ansatz am ...Tag nach Behandlung	Mittlerer Prozentsatz (aus 6 Wiederholungen) der bis zum ...Tag nach Ansatz gehäuteten Zecken							
		6	8	10	15	20	25	30	40
100	0	0	27	49	57	61	64	68	69
	4	0	62	75	84	84	84	84	84
	6	0	40	62	70	78	78	81	81
200	0	0	9	21	31	34	41	41	43
	4	0	35	59	69	71	71	71	71
	6	0	39	64	72	76	77	77	77
400	0	0	0	0	2	3	4	6	7
	4	0	0	1	8	8	13	13	13
	6	0	0	0	6	10	12	19	19
Kontrolle	0	0	40	78	84	89	91	95	95
	4	0	26	70	82	82	82	86	86
	6	0	38	55	74	77	79	79	79

Tab.4: Häutungsverlauf von Ornithodoros moubata II. Nymphen nach Gabe von Ivermectin in 3 Dosierungen

c. Bewegungsfähigkeit und Guaninausscheidung

Beide Parameter zeigen, wie auch die Häutungsrate, den Einfluß der Mittel auf den Stoffwechsel der Zecken. Allerdings stellen sie nur subjektiv meßbare Werte dar, wobei häufig die Entscheidung zwischen einer schwachen und keiner Wirkung recht schwierig war.
Den subjektiv vorgenommenen Bewertungen wurden Zahlen zugeordnet, so daß bei einer 6-maligen Wiederholung der Versuche ein Mittelwert rechnerisch ermittelt werden konnte (Tab.5 und 6).

Normal	3
Gestört	2
Nur Zappeln	1
Keine	0

Tab.5: Wertung der Bewegungsfähigkeit von O.moubata

Normal	2
Wenig	1
Keine	0

Tab.6: Wertung der Guaninausscheidung von O.moubata

Die Bewegungsfähigkeit wurde von 2,2 an und die Guaninausscheidung von 1,3 an als normal bewertet.

Auch diese beiden Parameter lassen die eindeutige Wirkung von Ivermectin erkennen; bereits 8 Stunden nach der Behandlung der Kaninchen trat eine völlige Bewegungsunfähigkeit auf, die bei 400 µg/kg KGW bis zu 2 Tagen anhielt (Tab.7).

Dosierung µg/kg KGW	Bewegungsfähigkeit vom 1. Tag vor bis zum 8. Tag nach der Behandlung							
	-1	0	1/6	1/3	2	4	6	8
100	3	2,5	0,2	0	1,7	2,5	2,6	3
200	3	1,5	0	0	0,7	1,7	2,5	3
400	3	1,8	0,2	0,2	0	1	2	3
Kontrolle	3	3	3	3	3	3	2,2	3

Tab.7: Bewegungsfähigkeit von O.moubata II.Nymphen nach s.c. Applikation von Ivermectin in unterschiedlichen Dosierungen, dargestellt als Mittelwert aus 6 Wiederholungen (Bewertung Tab.5)

Die Guaninausscheidung hörte schon unmittelbar nach der Behandlung auf, insbesondere bei Dosierungen von 200 und 400 µg/kg KGW; am 6. Tag jedoch war sie wieder normal (Tab.8).

Dosierung µg/kg KGW	Guaninausscheidung am 1. Tag vor bis am 8. Tag nach der Behandlung							
	-1	0	1/6	1/3	2	4	6	8
100	2	1,3	0	0	0,7	1,3	2	2
200	2	0,7	0	0	0	1	1,7	2
400	2	0,6	0	0	0	0,3	1,5	1,5
Kontrolle	2	2	2	2	1,6	2	1,3	1,6

Tab.8: Guaninausscheidung von O.moubata II.Nymphen nach s.c. Applikation von Ivermectin in unterschiedlichen Dosierungen, dargestellt als Mittelwert aus 6 Wiederholungen (Bewertung Tab.6)

Durch Cyflee und Tiguvon in allen 3 Dosierungen wurden weder Bewegungsfähigkeit noch Guaninausscheidung beeinflußt.

d. Abfallgewicht

Das Gewicht der Zecken nach dem Saugen unterlag starken Schwankungen (6,0 bis 8,3 mg/Zecke) aufgrund der unterschiedlich großen Blutaufnahme der einzelnen Zecken. Allerdings traten derartige Unterschiede auch bei den an nicht behandelten Kaninchen saugenden Zecken (Kontrollen) auf, sodaß die Abfallgewichte keine klaren Aussagen über eine Beeinflussung durch das applizierte Präparat zuließen.

e. Todesrate

Die Absterberate wurde an Zecken, die sowohl an behandelten als auch an unbehandelten Kaninchen gesogen hatten, bis zum 40. Tag nach der Blutaufnahme ermittelt. Bei den Kontrollen starben insgesamt nur 32 Exemplare und damit weniger als 2 % der gesogenen Nymphen.
Die Werte für Cyflee und Tiguvon blieben ebenfalls unterhalb einer Todesrate von 2 %; beide Mittel beeinflußten demnach die Überlebensfähigkeit der Nymphen nicht negativ.

Bei den Ansätzen mit Ivermectin, in denen eine vollständige Hemmung der Häutung vorlag, blieben die Zecken bewegungslos, trockneten aus und starben ab. Bei nachlassender Wirkung von Ivermectin in der Dosierung von 400 µg/kg KGW kam es bei etwa 30 % der Zecken, die sich nicht häuteten, zur Austrocknung. Die entsprechenden Werte für die beiden niedrigeren Dosierungen lagen bei 5 %.

IV. Besprechung der Ergebnisse

Nach UNTERSTENHÖFER (1970) gibt es zwei Wege zur Entwicklung neuer Insektizide und Akarizide; einmal geht man von Stoffen unbekannter Zusammensetzung, aber bekannter Wirkung aus, zum anderen werden aufgrund theoretischer Überlegungen Substanzen synthetisiert und diese auf ihre Wirksamkeit auf Insekten, Milben und Zecken geprüft. Auf dem zweiten Weg sind die meisten Insektizide und Akarizide entwickelt worden, wobei der biologische Versuch unentbehrlich war.

Das Kaninchen wurde seit den ersten Versuchen mit systemisch wirkenden Insektiziden oft als Wirtstier für Zekken verwendet. DE MEILLON (1946), KNIPLING und Mitarb. (1948), ADKINS, SOWELL und ARANT (1955), BRADY, DOROUGH und ARTHUR (1960), SMITH und GOULDING (1970) und andere ließen Zecken unterschiedlicher Arten am Kaninchen saugen, da dieses Tier leicht zu handhaben und billig ist.

Schon SEUBERT (1978) hatte die Möglichkeit der Laborhaltung von Ornithodoros moubata mit Hilfe von Kaninchen als Blutspender überprüft. Bei nur einmal angesetzten II.Nymphen erzielte er eine durchschnittliche Häutungsrate von 93 %. Wurde das gleiche Tier 4 mal mit Lederzecken in Abständen von 3 Wochen infestiert, zeigten sich als Folge einer gewissen Immunisierung leichte Hautreaktionen. CENTURIER, WEILAND und SEUBERT (1981) beobachteten bei mit Ornithodoros moubata infestierten Kaninchen eine Immunreaktion, die jedoch keine Rückwirkung auf die Entwicklung der Zecken zu haben schien. Diesen Versuchen lagen 5 Zeckenansätze mit zeitlichem Abstand von 2-3 Wochen zugrunde. Sie stellten Häutungsraten von 96 % fest.

Zu meinen Versuchen wurden am gleichen Kaninchen 8-10 mal Zecken angesetzt, wobei die zeitlichen Abstände minimal 4, maximal 48 Stunden betrugen. Ein derartig intensiver Kontakt zwischen Spendertier und Zecken bewirkte häufig leichte Rötungen sowie trockene Verkrustungen der Haut. Ich nehme an, daß diese gewisse Immunisierung für die relativ großen Schwankungen der Häutungsraten (66-100 %) meiner Kontrolltiere verantwortlich ist. Sobald ich beim Auftreten von Krusten an den Kaninchenohren die Zecken am anderen Ohr ansetzte, stiegen die erniedrigten Häutungsraten um etwa 20 % an. Auch im Häutungsverlauf entsprechen meine Beobachtungen nicht den von SEUBERT (1978) sowie von CENTURIER, WEILAND und SEUBERT (1981) mitgeteilten Ergebnissen. Dort hatten sich fast alle Zecken am 10. Tag gehäutet; in meinen Versuchen dauerte bei den Kontrollen die Häutung oft bis zum 25. Tag. SEUBERT (1978) fand keinen Zusammenhang zwischen Häutungsverlauf und Häufigkeit des Besatzes; ob sich meine davon abweichenden Ergebnisse auf die unterschiedlich langen Hungerzeiten zurückführen lassen, ist schwer zu entscheiden.

Das von mir festgestellte Abfallgewicht (6,0-8,3 mg/Zecke) stimmt mit den von SEUBERT (1978) mitgeteilten 6,4-8,8 mg/Zecke und den von CENTURIER, WEILAND und SEUBERT (1981) beobachteten 6,2-7,1 mg/Zecke überein. Auch die Todesrate war bei meinen Kontrollen erstaunlich gering; sie betrug weniger als 2 %. Dieser Prozentsatz läßt sich auf evtl. Verletzungen zurückführen, die bei der Rücknahme der Zekken aus den Manschetten manchmal nicht zu vermeiden waren.

Die von mir verwendeten Parameter weisen eindeutig darauf hin, daß Tiguvon und Cyflee in den angewandten Dosierungen am Kaninchen keine Wirkung auf Ornithodoros moubata haben. Die Werte bewegten sich im Bereich der Standardabweichung der unbehandelten Kontrollen (t-Test).

Dagegen wiesen alle Parameter, mit Ausnahme des Abfallgewichts, auf eine Wirksamkeit von Ivermectin deutlich hin. Daß dabei das Abfallgewicht nicht beeinflußt wurde, hängt wohl mit der sehr geringen Saugdauer (11-55 Minuten nach HOOGSTRAAL, 1956, sowie SEUBERT, 1978) der Argasiden zusammen. Dagegen konnte ERNST (1981) bei Ixodiden eine deutliche Gewichtsverringerung feststellen.

Die verschiedenen Ivermectin-Dosierungen wurden in der Häutungsrate deutlich. Die Verdoppelung der Dosis von 100 µg/kg KGW führte zu einer Verlängerung der Wirkung um 2 Tage, eine Vervierfachung um 4 Tage. Neben der unterschiedlich langen Wirkungsdauer setzte die Wirkung der 3 Dosierungen verschieden ein. Während sich bei Zekken, die zum Zeitpunkt der Gabe von Ivermectin in der niedrigsten Dosis den Saugprozeß begannen, die Häutungsrate um 1/4 gegenüber den Kontrollen erniedrigte, sank sie bei 200 µg/kg KGW auf die Hälfte und bei der höchsten Dosis auf 1/7 der Kontrollhäutungsraten. Bereits nach 4 Stunden zeigte Ivermectin in allen 3 Dosierungen volle Wirkung.

Bei den beiden niedrigeren Dosen war eine Verzögerung des Häutungsverlaufes, abgesehen von einer Erniedrigung der Häutungsraten,insgesamt kaum zu erkennen. In der höchsten Dosierung hingegen traten erst am 10. Tag nach Ansatz die ersten Häutungen auf, während sich bei sämtlichen Kontrollen bis zu diesem Zeitpunkt mindestens 55 % der Zecken gehäutet hatten.

Bewegungsfähigkeit und Guaninausscheidung setzten in sämtlichen Dosierungen bis zum 2. Tag nach Behandlung aus, eine Beeinträchtigung durch die höchste Dosierung hielt bis zum 6. Tag an. Diese Werte bleiben weit unter den Daten vom Rind, bei dem nach CENTURIER und BARTH (1980) dieselbe Dosierung von Ivermectin zu einer Beeinträchti-

gung der Mobilität und Guaninausscheidung bis zu 27 Tagen führten.

Die Parameter wurden in Abhängigkeit von der applizierten Dosis des Akarizides diskutiert. Es besteht aber eine zusätzliche Abhängigkeit von der Applikationsweise. Anhand der Literatur kann man feststellen, daß gleiche Mittel eine erheblich unterschiedliche Wirkung bei verschiedener Applikationsweise zeigten. So weisen RADELEFF und WOODARD (1956) darauf hin, daß je nach Verabreichung die Mittel unterschiedlichen Um- und Abbaumechanismen unterworfen sein können. So stellte DRUMMOND (1958) bei der Testung von 2 systemischen Akariziden (Am.Cyanamid 12.880 und Bayer 23453) fest, daß für eine 100%ige Tötung von Amblyomma americanum am Meerschweinchen bei oraler Applikation die einfache, bei subk. Verabreichung die doppelte Dosis notwendig waren. SMITH und GOULDING (1970) untersuchten drei Organophosphorsäureester (Cythioat, Famphur und Fenthion) und verabreichten sie s.c., i.v. und oral. Eine 100%ige Mortalität von Dermacentor andersoni am Kaninchen erforderte, subk. und oral verabreicht, bei allen 3 Mitteln eine doppelte Dosis der i.v. Applikation. Fenthion,oral oder i.v. gegeben, zeigte selbst in einer Dosierung von 150 mg/kg KGW kaum eine Wirkung auf Zecken.

Cyflee wird als gutes Mittel zur Bekämpfung von Flöhen und Zecken beim Hund empfohlen, wenn es in einer Dosierung von 1,6-3 mg/kg KGW oral appliziert wird (CYANAMID, PRODUKTINFORMATION). Bei meinen Versuchen blieb eine Wirkung auf Lederzecken aus; außerdem kam es bei oraler Verabreichung von 20 mg/kg KGW bei 2 von 6 Kaninchen zu so starkem Durchfall, daß eine Behandlung notwendig wurde. Andererseits erreichten SMITH und GOULDING (1970) bei der oralen Verabreichung von 50-70 mg/kg KGW Cyflee schon nach 3 Stunden eine 100%ige Tötung von Schild-

zecken, ohne über Vergiftungssymptome beim Kaninchen zu berichten. Diese Ergebnisse bestätigen, worauf schon RADELEFF und WOODARD (1956) aufmerksam machten, daß Labortiere auf Insektizide nicht in gleichem Maße ansprechen wie Nutztiere, und daß die verschiedenen Nutztierarten unterschiedlich reagieren.

Bei Kontaktinsektiziden ist nur die Kenntnis wichtig, ob sie toxisch oder nicht toxisch für das Versuchstier sind; die Insekten erhalten die Mittel unmetabolisiert vom Warmblüter. Diese Präparate lassen sich deshalb an allen möglichen Warmblüterarten überprüfen. Die systemisch wirkenden Insektizide werden in den Stoffwechsel der Tiere einbezogen; deshalb kann es zu großen Unterschieden in der Wirkung kommen. So hatte Ivermectin beim Rind eine Wirkungsdauer von 4 Wochen (ERNST, 1981), beim Kaninchen von nur 1 Woche. Kleine Tiere haben vermutlich einen intensiveren Stoffwechsel als Vertreter größerer Tierarten (URICH , 1977). Nach ERBER (1975) bauen z.B. Fleischfresser Arzneimittel verhältnismäßig langsam oder überhaupt nicht ab; dies hängt vermutlich mit genetisch bedingten quantitativen und qualitativen Unterschieden in der Enzymausstattung zusammen. RADELEFF und WOODARD (1956) forderten deshalb, jede Nutztierart als eigenständiges Untersuchungsmodell zu sehen, bevor ein systemisches Insektizid für den Einsatz in der Praxis empfohlen werden kann.

V. Zusammenfassung

Es wurde untersucht, ob sich das Kaninchen als Modelltier zur Testung systemisch wirkender Akarizide insbesondere gegen die Lederzecke Ornithodoros moubata eignet.

Als Testpräparate kamen Ivermectin in Dosierungen von 100, 200 und 400 µg/kg KGW, Tiguvon in Gaben von 8, 20 und 50 mg/kg KGW sowie 3, 15 und 20 mg/kg KGW Cyflee zur Anwendung. Jedes Präparat wurde in allen Dosierungen bei 8-10 Ansätzen bis zum 10. Tag nach Behandlung getestet. Die Feststellung der akariziden Wirkung auf II.Nymphen von O.moubata erfolgte über die Bestimmung der Häutungsrate, des Häutungsverlaufes, der Bewegungsfähigkeit und Guaninausscheidung sowie des Abfallgewichtes und der Todesrate.

Während Tiguvon und Cyflee in den angewandten Dosierungen keine Wirkung auf Ornithodoros moubata hatten, erwies sich Ivermectin als bis zu einer Woche wirksames Akarizid.

Ein Vergleich der erzielten Ergebnisse mit Literaturwerten weist darauf hin, daß sich das Kaninchen zwar zur Testung einer allgemeinen akariziden Wirkung eignet, aber die gefundenen Werte sich aufgrund unterschiedlicher Stoffwechselmechanismen nicht auf andere Wirtstierarten übertragen lassen.

Frossard, T.L.: Investigations as to the suitability of rabbits as a model for testing systemic acaricides under laboratory conditions

Summary

Investigations have been carried out on the suitability of rabbits as a model of a host-parasite system for testing systemic acaricides especially against the soft tick Ornithodoros moubata.

Acaricides to be tested were Ivermectin in dosages of 100, 200, and 400 µg/kg, as well as Tiguvon in dosages of 8, 20, and 50 mg/kg, and Cyflee in dosages of 3, 15, and 20 mg/kg. Each compound had been administered to the rabbits in the above mentioned dosages and tested within 8 to 10 different infestations over a period of 10 days post medication.

The effect of the acaricides on the 2nd nymphal instars of Ornithodoros moubata had been controlled by determining the moulting rate, course of moulting, mobility, secretion of guanin, as well as weights of replete ticks and mortality rate.

As far as Tiguvon and Cyflee are concerned no effect on Ornithodoros moubata could be demonstrated whereas Ivermectin was fully effective up to 1 week post medication.

Results of present study compared with results of other investigators suggest that rabbits are suitable for screening compounds for their general acaricidal effect. Findings, however, illustrate that these results are not transferable to another host because of their different metabolic pathways.

Frossard, T.L.: Pesquisa sôbre a aptidão do coelho num modelo para testar os efeitos sistémicos de acaricidas

Resumo

Neste trabalho foi investigado o uso do coelho como hospedeiro num modelo para testar os efeitos sistémicos de acaricidas, tendo como parasita o Argasidae Ornithodoros moubata.

Os seguintes acaricidas foram aplicados em 3 doses: Ivermectin 100, 200 e 400 µg/kg, Tiguvon 8, 20 e 50 mg/kg e Cyflee 3, 15 e 20 mg/kg. Cada preparado foi administrado aos coelhos nas dosagens acima mencionadas e testado em 8 a 10 infestações dos coelhos com os carrapatos num período de 10 dias após o tratamento.

O efeito dos acaricidas sôbre o segundo estágio de Ornithodoros moubata foi medido atraves dos seguintes critérios: percentual de muda para o terceiro estágio, quociente diário de muda, mobilidade, secreção de guanina, quociente de mortalidade, assim como o peso dos carrapatos após a infestação.

Nas doses utilizadas, Tiguvon e Cyflee não tiveram efeito sôbre os carrapatos. Já o efeito de Ivermectin perdurou por 1 semana após a medicação.

Uma comparação da presente pesquisa com dados de outros autores levam à conclusão de que, apesar do coelho ser adequado para testes sôbre efeitos sistémicos gerais de acaricidas, não se pode utilizar tais dados com relação a outras espécies devido à grandes diferencas especifícas no metabolismo.

VI. Literaturverzeichnis

Adkins,Jr.,T.R., W.L.Sowell, F.S.Arant (1955): Systemic effect of selected chemicals on the bedbug and lone star tick when administered to rabbits.
J. econ. Entomol. 48, 139-41

Adkins,Jr.,T.R., F.S.Arant (1957): Systemic effect of Dipterex on the bedbug and Gulf Coast tick when administered to rabbits.
J. econ. Entomol. 50, 166-68

Barth,D., I.H.Sutherland (1980): Untersuchung über die Wirksamkeit von Ivermectin gegenüber Ektoparasiten des Rindes.
9. Tagung D.Ges.Parasitologie Gießen, 26.-29.3.1980

Brady,Jr.,U.R., H.W.Dorough, B.W.Arthur (1960): Selective toxicity and animals systemic effectiveness of several organophosphates.
J. econ. Entomol. 53, 6-8

Burg,R.W., B.M.Miller, E.E.Baker, J.Birnbaum, S.A.Currie, R.Hartmann, Y.L.Kong, R.L.Monaghan, G.Olson, I.Putter, J.B.Tunac, H.Wallick, E.O.Sapley, R.Oiwa, S.Omura (1979): Avermectins, a new family of potent anthelmintic agents: producing organism and fermentation.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 15, 361-67

Bushland,R.C., R.D.Radeleff, R.O.Drummond (1963): Development of systemic insecticides for pest of animals in the United States.
Ann. Rev. Entomol. 8, 215-38

Centurier,C., D.Barth (1980): Die Wirksamkeit von Ivermectin auf Zecken (O.moubata, R. appendiculatus und A. variegatum) beim Rinde.
9. Tagung D.Ges.Parasitologie Gießen, 26.-29.3.1980

Centurier,C., G.Weiland, S.Seubert (1981): Immunbiologische Untersuchungen zum Wirt-Parasit-Verhältnis zwischen Kaninchen und der Lederzecke O.moubata.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 94, 238-41

Clifford,C.M. (1966): A host-parasite system for testing systemic insecticide
J. econ. Entomol. 59, 738-40

Dorough,H.W., B.W.Arthur (1961): Systemic and contact insecticidal effectiveness of selected chemicals administered orally or dermally to rabbits.
J. econ. Entomol. 54, 993-96

Drummond,R.O. (1958): Laboratory screening test of animal systemic insecticides.
J. econ. Entomol. 51, 425-27

Drummond,R.O. (1961): Further evaluation of animal systemic insecticides.
J. econ. Entomol. 55, 398-402

Drummond,R.O. (1961): Compounds screened as animal systemic insecticides at Kerville, Texas, 1953-59.
Agr.Res.Service US Dept. Agriculture, ARS-33-64

Drummond,R.O. (1970): Materials screened as animal systemic insecticides at Kerville, Texas, 1960-67.
Agr.Res.Service US Dept. Agriculture, Production Res. Report No. 116

Drummond,R.O., T.M.Whetstone, S.E.Ernst, W.J.Gladney (1972): Control of three-host ticks: Laboratory tests of systemic insecticides in feed of cattle.
J. econ. Entomol. 65, 1641-44

Drummond,R.O., J.L.Lancaster, P.D.Ludwig (1977): Analysis of specialized pesticide problems invertebrate control agents-efficacy test methods.
Vol. IV, Livestock, Poultry, Fur and Wool Bearing animals. US Environmental Protection Agency, Washington

Egerton,J.R., D.A.Ostlind, L.S.Blair, C.H.Eary, D.Sudayda, S.Cifelli, R.F.Riek, W.C.Campbell (1979): Avermectins, new family of potent anthelmintic agents: Efficacy of the B_{1a} component.
Antimicr. Agents Chemother. 15, 372-78

Erber,M. (1975): Untersuchungen zur Induktion der Anilin-p-hydroxylase in der Leber der Maus: Wirkung von Ganzkörper-Röntgenbestrahlung, 2,4,6-Triäthylenimino-s-triazin und Hemmstoffen der Proteinsynthese.
Vet. med. Diss., München

Ernst,J. (1981): Untersuchungen über die Wirksamkeit von Ivermectin (MK-933) auf A. variegatum, H. anatolicum excavatum und R. appendiculatus am Rind.
Vet. med. Diss., München

Flynn,A.D., W.G.Eden (1958): Systemic insecticidal action on bloodsucking ectoparasites of several compounds administered orally to rabbits.
J. econ. Entomol. 51, 499-501

Flynn,A.D., W.G.Eden (1960): Systemic and topical insecticidal activity of some substituted phosphates and phosphorothioates.
J. econ. Entomol. 53, 692-93

Forth,W., D.Henschler, W.Rummel (1980): Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliograph.Inst.AG, Zürich

Frimmer,M. (1969): Pharmakologie und Toxikologie.
Schattaner Verlag Stuttgart-New York

Gothe,R., C.Guizar (1979): Die Argas(Persicargas) walkerae-Infestation der Hühner, ein in vivo-Testmodell zur Bewertung des "detaching"-Potentials von Akariziden.
Zbl. Vet. Med. B 26, 290-303

Hamel,D.D. (1980): Zeckenbekämpfung mit Bacdip^{R}- eine Übersicht.
Vet. med. Nachr. 1, 17-26

Harvey,T.L., J.R.Brethour (1961): Effectiveness of Ruelene and Ronnel for ear tick compared with cattle grub control.
J. econ. Entomol. 54, 814-15

Hasslinger,M.A. (1971): Untersuchungen zur Ektoparasiten-Bekämpfung bei Haustieren mit Kontaktinsektiziden.
Vet. med. Habil-Schrift, München

Hoogstraal,H. (1956): African Ixodoidae. Ticks of the Sudan.
Bur. Med. Surg. US. Navy 1, 1-1101

Khan,M.A. (1969): Systemic pesticides for use on animals.
Ann. Rev. Entomol. 14, 369-86

Knapp,F.W., C.M.von Christensen, M.D.Whiteker (1977): Fenthion Spot-on-Behandlung zur Bekämpfung der Schweinelaus (Haematopinus suis).
J. Animal Sci. 45, 216-18

Knipling,E.F., R.C.Bushland, F.H.Babers, G.H.Culpeper, E.S.Raun (1948): Evaluation of selected insecticides and drugs as chemotherpeutic agents against external bloodsucking parasites.
J. Parasitol. 34, 55-77

Kraemer,P., D.P.Furman (1959): Systemic activity of Sevin in control of Ornithonyssus sylviarum.
J. econ. Entomol. 52, 170-71

Loomis,E.C., A.Noorderhaven, W.J.Roulston (1972): Control of the southern cattle tick by pour-on animal systemic insecticides. J. econ. Entomol. 65, 1638-41

Meillon de,B. (1946): Effects on some bloodsucking arthropods of"Gammexane" when fed to a rabbit. Nature 158, 839

Menon,P.B., C.M.S.Gupta, B.C.Basu (1951): Studies on the feeding for the control of ectoparasites. Indian vet. J. 27, 430-37

Neuhauser,H. (1974): Verbesserung der systemischen Bekämpfung der Rinderläuse durch die "spot on Methode". Vet. med. Nachr. 4, 340-53

Ostlind,D.A., S.Cifelli, R.Lang (1979): Insecticidal activity of the anti-parasitic avermectins. Vet. Rec. 105, 168

Radeleff,R.D., G.T.Woodard (1956): Toxicological problems in the use of systemic insecticides for livestock. J. econ. Entomol. 49, 89-91

Roulston,W.J. (1956): The effects of some chlorinated hydrocarbons as systemic acaricides against the cattle tick, Boophilus microplus. Aust. J. agric. Res. 7, 608-24

Seubert,S. (1978): Auswirkungen mehrfachen Besatzes von Maus, Kaninchen und Schwein mit Ornithodoros moubata (Murray, 1877). Vet. med. Diss., München

Smith,Jr., R.L.Goulding (1968): Some effects of orally administered Ruelene on host sheep and two ectoparasites: The yellow-fever mosquito and the Rocky Mountain wood tick. J. econ. Entomol. 61, 292-97

Smith,Jr., R.L.Goulding (1970): Toxicological aspects of the three organophosphorus compounds (Cythioate, Famphur and Fenthion) in the host-ectoparasite system. J. econ. Entomol. 63, 1940-46

Stendel,W. (1961): Zur dermalen Applikation von Phosphorsäureestern bei der Bekämpfung des Dassellarvenbefalls der Rinder: die "pour-on"-Methode mit S 1752 der Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen. Tierärztl. Umschau 16, 320

Stones,L.C. (1961): The systemic use of insecticides in domestic animals.
Chem. Ind. 41, 1643-50

Unterstenhöfer,G. (1970): Allgemeines über Biologie und Prüfung der Insektizide und Akarizide.
Aus: Wegler,R. (1970): Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

Urich,K. (1977): Vergleichende Physiologie der Tiere: Stoff- und Energiewechsel.
Verlag de Gruyter, Berlin, New York

Veckery,D.S., B.W.Arthur (1966): Animal systemic activity, metabolism and stability of Co-Ral (Bayer 21/199).
J. econ. Entomol. 53, 1037-43

Vice,T.E., W.A.Lawrence (1961): Oral insecticide (Ronnel) for ticks and fleas on dogs.
Mod. vet. Pract. 42, 55-59.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. J. Boch möchte ich für die Überlassung des Themas und die jederzeit gerne gewährte Unterstützung und Anregung danken.

Herrn Dr. C. Centurier danke ich für seine wissenschaftliche Anleitung.

Mein herzlicher Dank gilt Fräulein Schmid, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ebenfalls sei an dieser Stelle allen Freunden aus Brasilien wie auch von hier für ihre stete Ermunterung gedankt.

Aos meus queridos amigos, tanto do Brasil como daqui, desejo expressar minha gratidão pelo fiel apoio e colaboração.

Lebenslauf

Name:	Teresa Luisa Silveira Frossard
Geburtsdatum:	21.12.1953
Geburtsort:	Belo Horizonte - MG - Brasilien
Eltern:	Olegário Frossard, gest. 1974 Iclea Silveira Frossard
Ausbildungsgang:	Colégio Izabella Hendrix - 1961 - 1964 (Grundschule)
	Colégio Lúcio dos Santos - 1965 - 1971 (Gymnasium)
	Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais - 1972 - 1975 (Universität)
Tätigkeiten:	1976/77: Volontär am Tierpark Hellabrunn, München
	1978/79: Deutschkurs für Ausländer an der Universität München
	SS 1979 und WS 1979/80: Studium an der Universität München in den Fächern Tierzucht, Mikrobiologie und Parasitologie.
	Ab Januar 1980: Anfertigung der Dissertation im Institut für Vergleichende Tropenmedizin und Parasitologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München.